

EP 0 133098

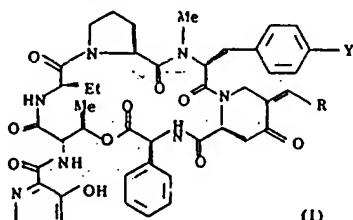
985-02

cited in 327A EP 0 133 098

(in French)

85-039663/07 802
 RHONE-POULENC SANTE
 13.07.83-FR-011706 (13.02.85) C07k-07
 New 5-delta-methylene subcls. synergistin derivs. - useful as
 intermediates for antibiotics

C05-017097 D/S: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE.
 Synergistin derivs. of formula (I), their addn. salts with
 acids and N-bases, metal salts and (where appropriate)
 their isomers or mixts. are now:



RHON 13.07.83
 *EP-133-098-A

B(2-P1, 2-S) 2

0 9 0

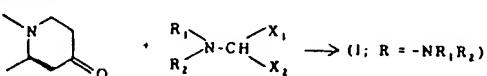
Y = H or Me₂N;
 R = (a) H or OH; (b) NR₁R₂ or (c) halo, trimethylsilyloxy, dialkylphosphoryloxy, -OSO₂R, or -OCOR₄;
 R₁ and R₂ = H, phenyl or pyridyl (opt.substd. by di(1-4C)-alkylamino), 1-10C alkyl (opt.substd. by OH, SH, COOH, pyridyl, anilino, alkylamino or dialkylamino (with at least one alkyl subst. by OH, SH, COOH or anilino)), 3-4C alkenyl or alkynyl;
 or R₁ and R₂ together complete a 5- or 6-membered heterocycle opt. contg. another O, S or N (opt.alkyl subst.) atom;
 R₃ = alkyl, CF₃, CCl₃ or phenyl (opt.substd. by halo, alkyl or NO₂);
 R₄ = as R₃ or also alkylcarbonylmethyl, 2-(alkylcarbonyl)-ethyl, alkoxycarbonylmethyl, 2-(alkoxycarbonyl)ethyl or alkoxyl;
 all alkyl contain 1-4C.
 MORE SPECIFICALLY
 R = H, OH or NH₂R';
 R₁' and R₂' = H, phenyl (opt.substd. by dialkylamino).
 EP-133098-A.

alkyl (opt.substd. by OH, SH, COOH, pyridyl, anilino, alkylamino or dialkylamino, with alkyl subst. by OH) or 3-4C alkynyl.

USE

(I) are intermediates in the synthesis of water-soluble antibacterial synergistin derivs. (which are claimed in EP-133097).

PREPARATION



R₁ and R₂ = 1-4C alkyl or together complete a heterocycle; X₁ and X₂ = alkoxy or subst. amino as defined above for NR₁R₂.

Reaction is pref. at around 20°C, esp. using tert. butoxy bis(dimethylamino)methane (III) as reactant.

The prod. can be reacted

- (1) with an alkali borohydride in the presence of a strong organic acid to give (I; R = H);
- (2) with another amine to exchange the NR₁R₂ gp.;
- (3) hydrolysed to give R = OH which is then reacted

with halogenating agent, R'-halo. (R' = trimethylsilyloxy, dialkylphosphoryloxy, OSO₂R, or OCOR₄).

EXAMPLE

A soln. of 46g. pristinamycin I_A in 460 cc. 1,2-dichloroethane was treated with 230 cc. (II) and the mixt. stirred for 18 hr. at 20°C. It was then diluted with 1 l. dichloromethane, washed 3 times with 0.4% aq. NH₄Cl, dried and concd.

The residue was triturated with 600cc. water, filtered and the filtrate concd. to dryness to give 41g. crude 5>-dimethylaminoethylene pristinamycin I_A. A 23.5g. sample of this was chromatographed to give 12g. pure material of m.pt. about 195°C. (76pp1251HDDwgNo0/0).

(F) ISR: US4355112 S.Jnl. Ref.

EP-133098-A

12 ⑫ DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt: 84401479.5

⑮ Int. Cl. 1: C 07 K 7/00

⑭ Date de dépôt: 12.07.84

⑯ Priorité: 13.07.83 FR 83111706

⑰ Inventeur: Corbet, Jean-Pierre
"Les Marronniers" Résidence "Charrière Blanche"
F-69140 Ecully(FR)

⑭ Date de publication de la demande:
13.02.85 Bulletin 85/7

⑰ Inventeur: Cotrel, Claude
17A avenue du Docteur Arnold Netter
F-75012 Paris(FR)

⑮ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑰ Inventeur: Forge, Daniel
30 rue des Pins Sylvestres
F-94320 Thiais(FR)

⑯ Demandeur: RHONE-POULENC SANTE
Les Miroirs 18 Avenue d'Alsace
F-92400 Courbevoie Cedex(FR)

⑰ Inventeur: Paris, Jean-Marc
8 rue des Acacias
F-77360 Vaires sur Marne(FR)

⑰ Mandataire: Goumourt, Robert et al.,
RHONE-POULENC RECHERCHES Service Brevets
Pharmo 25, Quai Paul Doumer
F-92408 Courbevoie Cedex(FR)

⑯ Nouveaux dérivés de synergistines et leur préparation.

⑰ Nouveaux dérivés de synergistines de formule (I) dans
laquelle Y = H ou N(CH₃), et R représente

- a) soit H ou OH
- b) soit un radical de formule NR₂R₃ dans laquelle R₁ et R₂ = H, phényle, pyridyle (éventuellement substitués par dialkoxymino (1 à 4 C) ou alcoyle (1 à 10 C) éventuellement substitué par OH, SH, COOH, anilino, alcoylamino ou dialcoylamino dont au moins l'une des parties alcoyle est substituée par OH, SH, COOH ou anilino) ou alcényle (3 ou 4 C), alcynyle (3 ou 4 C) ou bien R₁ et R₂ forment ensemble un hétérocycle contenant éventuellement un autre hétéroatome tel que O, S ou N (éventuellement substitué par alcoyle)
- c) soit un atome d'halogène, un radical triméthylsilyloxy, dialcoylphosphoryloxy ou un radical -OSOR₂ ou -OCOR₂, R₂ étant alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle, phényle éventuellement substitué et R₃ étant défini comme R₁ ou un radical alkylalcoyle, alcoxycarbonylalcoyle ou alkoxycarbonyloxy, ainsi que leurs sels et leur préparation.

133 Ces produits sont utiles comme intermédiaires de synthèse.

A1

098

133

0

EP

